H. E. Kirschsieper

Berlijn 1979

Aus der Endokrinologischen Abteilung des
Klinikum Steglitz
(geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Schröder)
der
Freien Universität Berlin
- Schilddrüsenforschungsgruppe -

UNTERSUCHUNGEN ZUR RESORPTION VON ORAL APPLIZIERTEM L-THYROXIN UNTER VERSCHIEDENEN BEDINGUNGEN

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
medizinischen Fakultät
der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Eberhard Kirschsieper

Berlin 1978

Referent: PD Dr. med. K.W. Wenzel
Co-Referent: Prof. Dr. med. P. Freyschmidt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Mai 1979

I n h a l t

I	EINFÜHRUNG	p. 1
I.1	Allgemeines	
I.2	Physiologie	p. 2
I.3	Historisches	p. 4
I.4	Therapie mit Schilddrüsen-Hormon	p. 8
I.4.1	Indikationen	
I.4.2	Gründe zur Bevorzugung des reinen L-Thyroxin	
II	FRAGESTELLUNG	p. 1o
III	MATERIALIEN UND METHODEN	p. 13
III.1	Materialien	
III.2	Methodik	p. 15
III.3	Versuchspersonen und Versuchsablauf	p. 16
IV	ERGEBNISSE	p. 17
V	DISKUSSION	p. 26
VI	ZUSAMMENFASSUNG	p. 35
	Literatur	p. 37

I. EINFÜHRUNG

I.1. Allgemeines

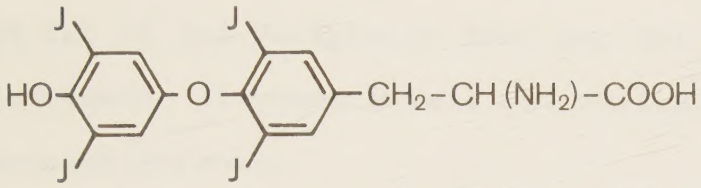
Unter den Erkrankungen der endokrinen Drüsen sind die der Schilddrüse nächst denen des Pankreas die weitaus häufigsten.
In der Therapie der Schilddrüsendysfunktion spielt das durch die Schilddrüse hauptsächlich gebildete und sezernierte Hormon L-Thyroxin eine wesentlich Rolle.

Wie früher die Schilddrüsenextrakte, so wurde bisher das an deren Stelle getretene L-Thyroxin aufgrund empirischer Schätzungen dosiert. Wesentlich für die Therapieunsicherheit war dabei der Umstand, daß das Hormon, anders als Trijodthyronin,nicht vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird (1, 13, 20, 27, 29, 31, 53, 56, 63) und daß das Ausmaß der Resorption auch nicht annähernd bekannt war; auch hinsichtlich der günstigsten Applikationsart (Galenik) herrschte Unklarheit.

I.2. Physiologie

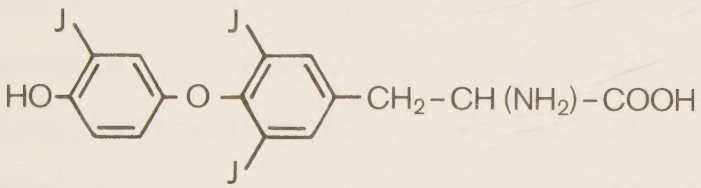
In der Schilddrüse werden die beiden Hormone

L-Thyroxin (T_4)



sowie

L-Trijodthyronin (T_3)



gebildet.

Beide Hormone kommen im Organismus (wie die meisten Aminosäuren) nur in der L-Form, d.h. der optisch linksdrehenden Form vor. Tyrosin, der Grundbaustein der Schilddrüsenhormone ist eine Aminosäure; der Alanin-Rest der Seitenkette entstammt ebenso einer Aminosäure. Beide Hormone werden in täglichen Mengen von ca. 90 µg (T_4) bzw. 8 µg (T_3) von der Schilddrüse sezerniert (12). Dort entstehen sie durch Kopplung aus Monojodtyrosin (MJT) und Dijodtyrosin (DJT).
In den Schilddrüsenfollikeln ist eine gewisse Menge beider Hormone, an Thyreoglobulin gebunden, gelagert. Die Ausschüttung wird über einen Reglerkreis gesteuert, was hier nicht näher erläutert werden soll.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548910_0024

Im Serum sind T_3 und T_4 zu nahezu 100% an Trägerproteine gebunden und zwar T_4 zum allergrößten Teil an Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), zu geringerem Teil auch an TBPA - T_3 angeblich sogar mehr an TBPA -, sowie an Albumin (44, 52). Biologisch wirksam ist in der Peripherie aber nur der unter 1% der Gesamtmenge liegende Anteil des freien, d.h. ungebundenen Hormons.

Zusätzlich zu dem von der Schilddrüse sezernierten T_3 entsteht, vor allem in der Leber durch Monodejodierung ("Konversion"), von Thyroxin weiteres Trijodthyronin. Die Konversion, nach neuerer Terminologie: Biotransformation (35), ist seit der Entdeckung durch BRAVERMAN, et al. (5) im Jahre 1970 durch zahlreiche in vivo- und in vitro-Untersuchungen bestätigt worden.

Durch eine Reihe von Befunden konnte seitdem die ursprüngliche Annahme der Entdecker des Trijodthyronin (PITT-RIVERS) gesichert werden, daß T_3 das stoffwechselaktive Hormon ist. Ob es auch die im Hypophysenvorderlappen wirksame Substanz ist, war lange umstritten; neuerdings jedoch fanden SILVA und LARSEN (60) erste Hinweise dafür, daß dies tatsächlich der Fall ist.

Da T_3 also einerseits das biologisch relevante Hormon zu sein scheint, andererseits zum wesentlichen Teil durch Selbstregulation des Körpers in der Peripherie aus T_4 entsteht, kann L-Thyroxin gewissermaßen als natürliches Depot-Präparat bei der Therapie mit Schilddrüsenhormonen angesehen werden.

I.3. Historisches

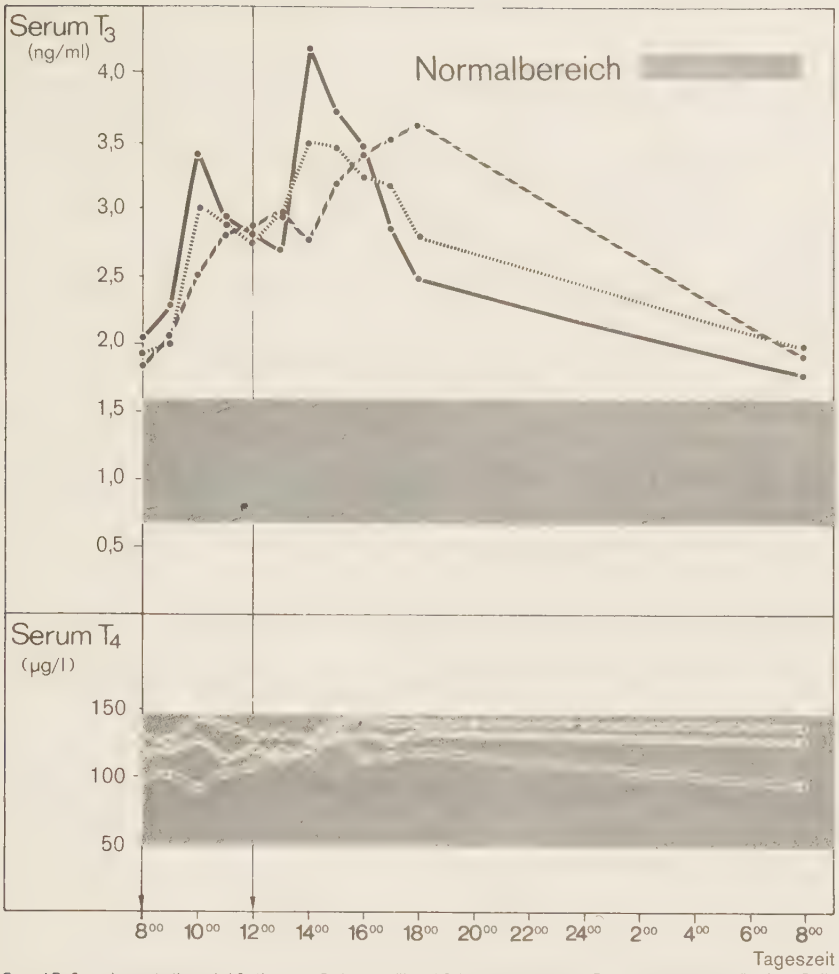
GULL brachte 1874 die Symptome der Unterfunktion erstmals mit der Atrophie der Schilddrüse in Verbindung (26). 1891 behandelte MURRAY zum ersten Mal folgerichtig eine Hypothyreose mit Schilddrüsenextrakt (45). 1915 gelang KENDALL die Isolierung von Thyroxin aus der Schilddrüse (41). Nachdem 1926 die Strukturformel aufgedeckt wurde, synthetisierten HARINGTON & BARGER 1927 das Hormon (28). Noch im selben Jahr kam in Deutschland ein D,L-Thyroxin-Präparat auf den Markt (23). Die ersten Präparate dieser Art fanden unter anderem zunächst deshalb keine breitere Anwendung, da Thyroxin bei peroraler Gabe nur in geringem Umfang resorbiert zu werden schien (56).

1933 stellten dann THOMPSON, et al. fest, daß das Mono- bzw. Di-Natriumsalz des Thyroxin-Razemats aufgrund der größeren Löslichkeit auch eine weitaus bessere Wirkung besitzt als die Säureform (65).

Obwohl CHALMERS, et al. 1949 ein reines linksdrehendes Thyroxin synthetisieren konnten (10), und HART & Mac LAGAN 1950 nachweisen konnten, daß es nicht des Schilddrüsenextraktes bedarf um eine Hypothyreose voll zu substituieren (30), dauerte es noch fast 20 Jahre, bis das erste L-Thyroxin-Präparat auf den deutschen Markt kam (42).

Das Aufkommen von synthetischen Kombinationspräparaten mit L-Thyroxin und L-Trijodthyronin als Inhaltsstoffen verhinderte für weitere Jahre den größeren Einsatz der L-Thyroxin-Monopräparate. Es dauerte bis zu den Untersuchungen von SURKS, et al. (62) im Jahre 1972 und von WENZEL, et al. (67) in Deutschland (1974) , bis das L-Thyroxin seine heutige Bedeutung bei der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen erlangen konnte. SURKS und WENZEL beobachteten nämlich unter der Einnahme von T_3-haltigen Präparaten unphysiologisch hohe, d.h. im hyperthyreoten Bereich liegende T_3-Serumspiegel (Abbildung 1), was einerseits die unter der Kombinationstherapie zu beobachtenden Unverträglichkeitserscheinungen wie vermehrtes Schwitzen, Herzklopfen und innere Unruhe erklärt, zum anderen aber bei der fast immer notwendigen Langzeittherapie vor allem zu Herzschädigung (33) und Entkalkung des Skelettsystems (64) führen kann.

Wie oben ausgeführt, bestand seit Einführung von Thyroxin-Präparaten Unsicherheit über das Ausmaß der Resorption. In ersten Studien darüber, die sich auf den Grundumsatz stützen mußten, wurde die Unwirksamkeit bei enteraler Gabe "festgestellt" (29, 56), und dies auf eine mangelhafte Resorption zurückgeführt. Fast gleichzeitig gelang aber der Nachweis, daß Thyroxin aus Darmschlingen resorbiert wird (4).



T_3- und T_4-Serumkonzentrationen bei 3 athyreoten Patienten während Substitution mit einem T_4/T_3-Mischpräparat ($T_4 : T_3 = 5 : 1$)
Orale Applikation von je 100 µg L-Thyroxin und 20 µg L-Trijodthyronin um 8^{00} und 12^{00}

Abb. 1: Aus: WENZEL, K.W., et al., Dtsch Med Wschr 99, 708 (1974)

In einer zweiten Phase wurden Resorptionsstudien mit Thyroxin mittels der Bestimmung des Protein-gebundenen Jod (PBJ) durchgeführt (43, 57, 61). Das bedeutete zwar einen Fortschritt, aber abgesehen davon, daß weiterhin meist Razemate untersucht wurden, war die Aussagekraft dieser Untersuchungen vor allem dadurch eingeschränkt, daß es sich bei der PBJ-Bestimmung um eine unspezifische Methode handelt, die nicht nur Hormonjod, und zwar sowohl T_3 als auch das von T_4 stammende erfaßt, sondern auch solches Jod, das aus Medikamenten oder Röntgenkontrastmitteln ins Serum gelangt ist.

Eine neue Ära wurde 1944 durch die Einführung des mit radioaktivem Jod markierten Thyroxins durch JOLIOT (39) eingeleitet. Die erste umfassende Untersuchung über Resorption und Exkretion von D,L-Thyroxin-Na mit radioaktiven Isotopen führten CLAYTON, et al. 1949 durch (14).

Die frühen Arbeiten wurden nur an Tieren durchgeführt (14, 20, 24, 25, 38, 40), seit ALBERT (1) auch am Menschen, zunächst noch mit Razematen (1, 2, 49), schließlich auch mit reinem L-Thyroxin-Na (7, 13, 19, 46, 53, 54, 57, 63). Dabei wurden stets neue Methoden angewandt, wobei keine ohne erhebliche Fehlerquellen war.

ODDIE, et al. (54) untersuchten, ebenso wie SURKS, et al. (63) ein Handelspräparat. ODDIE ermittelte die Resorption über die mit dem Stuhl ausgeschiedene Menge Hormons, SURKS bestimmte diese über den T_4-Umsatz bei Hypothyreoten. HAYS (31) dagegen wandte eine Doppelisotopenmethode an und bestimmte direkt im Serum. Sie untersuchte jedoch nur Versuchspräparationen. Dabei ergaben gerade die Präparationen die schlechtesten Werte, die den üblichen Handelspräparaten am ähnlichsten waren (auf Laktosebasis).

I.4. Therapie mit Schilddrüsen-Hormon

I.4.1. Indikationen

Der therapeutische Einsatz von Schilddrüsen-Hormon ist angezeigt:

- zur Substitution bei Hypothyreose (angeboren, nach Thyreoiditis oder nach Radiojodtherapie bzw. durch chirurgische Verkleinerung der Schilddrüse entstanden)

  bzw. Athyreose (nach Operation wegen Schilddrüsenkarzinoms)
- zur suppressiven Therapie der euthyreoten Struma
- zur Rezidivprophylaxe nach subtotaler Strumaresektion
- zur Strumaprophylaxe bei Hyperthyreose-Behandlung (in Ergänzung der thyreostatischen Medikation) (70).

I.4.2. Gründe zur Bevorzugung des reinen L-Thyroxin

L-Thyroxin-Na-Monopräparate (der Einfachheit halber im folgenden immer nur L-Thyroxin bzw. L-T_4 genannt) sind den Kombinationspräparaten aus L-Thyroxin-Na und L-Trijodthyronin-Na (im Verhältnis des T_4 : T_3 wie 5 : 1 oder 4 : 1) wegen der größeren therapeutischen Breite - bei voller Wirksamkeit - grundsätzlich vorzuziehen. Die Ansicht, daß die Therapie mit T_4 : T_3-Kombinationspräparaten optimal sei, weil sie der täglichen Hormonproduktion entspreche, mußte revidiert werden, nicht nur weil die phy-

siologischen Verhältnisse tatsächlich anders sind, wie CHOPRA zeigen konnte (12), sondern vor allem wegen des Auftretens von hyperthyreoten Serum-T_3-Spiegeln (62, 67) mit ihren negativen Auswirkungen auf Herz und Skelettsystem.

II. FRAGESTELLUNG

Als Nachteil der Monotherapie mit L-T_4 wurde teilweise angesehen, daß es im Gegensatz zu T_3, das fast quantitativ resorbiert wird (32), offensichtlich in einem deutlich geringeren Maße aus dem Magen-Darm-Trakt ins Blut übertritt und seine Resorption darüberhinaus erheblichen Schwankungen zu unterliegen scheint (14, 31, 53, 54, 63).

Vor allem zwei Beobachtungen stützen diese Ansicht:

- Athyreote wurden häufig mit 300 bis 600 µg T_4 als täglicher Substitutionsdosis behandelt (5, 31), was in Anbetracht der etwa 90 µg T_4 und 8 µg T_3, die bei Schilddrüsen-Gesunden zur Aufrechterhaltung der Euthyreose ausreichen (12), nicht als physiologische Dosis betrachtet werden kann;
- seit einigen Jahren wird der Suppressionstest routinemäßig mit 3 mg (= 3000 µg) L-T_4 durchgeführt, ohne daß Hyperthyreosesymptome beobachtet wurden (45, 66, 68).

Letzteres ließe sich eventuell mit den Ergebnissen von WENZEL (69) erklären, der an perfundierten Rattenlebern zeigen konnte, daß der Anteil von Leber-fixiertem und durch die Galle ausgeschiedenem T_4 absolut und mit steigendem T_4-Angebot zunimmt; insgesamt besteht aber der Eindruck, daß diese Befunde auf eine ungenügende Resorption des L-Thyroxin zurückzuführen sind.

Die Vielzahl der seit Beginn der 30er Jahre durchgeführten Resorptionsstudien (s. Abschnitt Historisches) sind eigentlich ein Beweis für die Unsicherheit, die auf diesem Gebiet herrscht; das wird durch die dabei ermittelten Werte, die von nahezu 0% bis zu 70% (14) Resorptionsquote reichten, unterstrichen.
Zudem gab es mit kommerziellen L-Thyroxin-Präparaten keine Untersuchungen, welche moderne Untersuchungsmöglichkeiten berücksichtigten. Es schien deshalb erforderlich, eine den Handelspräparaten (mit Laktose als Füllstoff) entsprechende Präparation mittels der Doppelisotopenmethode von HAYS (31, 32) auf ihre Resorption hin zu untersuchen.
Durch diese Methode gelang es zum ersten Mal, exakte Werte für die Resorption von Thyroxin zu ermitteln, da ohne unbekannte Größe operiert werden kann: unter der - evidenten - Voraussetzung, daß orales als auch i.v. appliziertes Hormon das gleiche Verteilungsvolumen haben, kann die parenteral verabreichte Gabe nach Erreichen des Steady state als (100%-) Bezugsgröße fungieren. Es gilt dann:

$$100 \times \frac{\%\ \text{der Dosis}\ ^{125}\text{J/l}}{\%\ \text{der Dosis}\ ^{131}\text{J/l}} = \%\ \text{Resorption}$$

Wegen der schlechten Ergebnisse der Laktosepräparation bei HAYS schien es sinnvoll, auch eine Versuchspräparation mit Maisstärke als Füllstoff in die Untersuchung einzubeziehen.

Es bestand bisher auch Unklarheit über den optimalen Zeitpunkt der Tabletteneinnahme. Von HAYS wurde kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resorption und Nahrungsaufnahme gesehen (31), es kann aber aufgrund der beobachteten Schwankungen bei ihren Untersuchungen vermutet werden, daß die Resorption durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigt wurde. Untersuchungen von KRÜSKEMPER, et al. (43), die allerdings nur auf PBJ-Bestimmungen beruhten, deuteten auch in diese Richtung. Um diese Frage eindeutig zu klären, wurden die Versuchsgruppen jeweils in eine nüchterne und eine nicht nüchterne Gruppe unterteilt.
Zur Abrundung der Studie wurde auch das Resorptionsverhalten einer sehr hohen Dosis L-T_4 (3 mg), wie sie sich für die Testung der thyreoidalen Supprimierbarkeit als günstig erwiesen hat (45, 66), untersucht.

III. MATERIALIEN UND METHODEN

III.1. Materialien

L-T_4 ^{131}J mit einer spezifischen Aktivität von 45 µCi/mg (Amersham/Buchler) wurde in 0,9% NaCl verdünnt; um Adsorptionsverluste zu vermeiden, wurde Humanalbumin (4%) zugegeben. Dieser Ansatz wurde bei 2° C zweimal 90 Minuten gegen bidestilliertes Wasser dialysiert. Aus früheren Studien ist bekannt, daß nach diesem Verfahren praktisch kein freies Radiojod zurückbleibt (6). Einzeldosen von ca. 9 µCi ^{131}J kamen pro Testperson zur Anwendung. Reines L-T_4 wurde zusammen mit L-T_4 ^{125}J, spezifische Aktivität 1295 µCi/mg (Isocommerz) in das Na-Salz überführt. Dadurch wurden gleichzeitig andere Zersetzungsprodukte entfernt (Verunreinigung mit L-T_3-Na $< 0.1\%$). Anschließend wurden in einer herkömmlichen Tablettiermaschine Tabletten mit folgenden L-T_4- bzw. Aktivitätsgehalten gepreßt:

A) Tabl. mit 100 µg L-T_4-Na
in einer Galenik auf Laktosebasis mit
ca. 10 µCi ^{125}J pro Dosis

B) Tabl. mit 100 µg L-T_4-Na
in einer Galenik auf Maisstärkebasis mit
ca. 10 µCi ^{125}J pro Dosis

C) Tabl. mit 1 mg L-T_4-Na
in einer Galenik auf Laktosebasis mit
ca. 18 µCi ^{125}J pro (3 mg-) Dosis

Vor Versuchsbeginn wurde die Zuverlässigkeit der Dosisabfüllung überprüft. Dazu wurden in konstantem Abstand (20 cm) zu einem Szintillationszähler die Impulszahlen jeder einzelnen Tablette doppelt bestimmt. Die Lage der Tablette zum Bohrloch (stehend oder liegend) war dabei ohne Einfluß auf die Impulsrate. Zur Überprüfung der Homogenität der Tablettierung wurden ferner von jeder Zubereitung je 1 Tablette mit besonders hoher und besonders niedriger Impulszahl gelöst. Dieses erfolgte in 100 ml H_2O unter leichter Alkalisierung mit 0.1 n NaOH. Die Impulszahl in Aliquots ergab mit den bei der Abstandsmessung erhaltenen Impulszahlen konstante, voraussagbare Relationen.

Daraus war abzuleiten, daß die späteren individuellen Meßwerte nicht auf einen Standard, sondern auf jeweils verabreichte Tabletten gezogen werden konnten. Die zur Anwendung gekommenen 61 Tabletten differierten in ihrer Impulszahl um 2,5%, 2,4% bzw. 6,2% für die Chargen A, B und C.

III.2. Methodik

Die Resorptionsraten der untersuchten Präparationen wurden nach der von HAYS benutzten Doppelisotopenmethode bestimmt:
Gleichzeitig mit der Einnahme der Tablette (^{125}J-T_4) wurde die mit ^{131}J markierte Präparation i.v. injiziert. Aus dem Verhältnis von ^{125}J zu ^{131}J im Serum konnte dann direkt die prozentuale Resorptionsrate berechnet werden:

$$\text{Resorption L-}T_4 = \frac{\%\text{ der Dosis }^{125}\text{J/l}}{\%\text{ der Dosis }^{131}\text{J/l}} \times 100$$

Die Aktivitätsmessung der Seren erfolgte in einem Zweikanal Bohrlochszintillationszähler. Der Overspill, d.h. der im ^{125}J-Fenster erschienene Anteil an ^{131}J-Impulsen wurde von den ^{125}J-Impulsen substrahiert; er betrug 22%. Gemessen wurden jeweils 3 ml Serum; die Standards waren aus Gründen der Meßgeometrie ebenfalls auf 3 ml verdünnt worden.
Die Urinausscheidung wurde in 3 ml Aliquots bestimmt und auf Prozent der applizierten Dosis umgerechnet.
Faeces wurden in genormten Plastikkartons gesammelt und in konstanter Stellung aus zwei Richtungen mit Hilfe eines Szintillationszählers die Impulszahl bestimmt. Die Meßwerte wurden auf einen Standard bezogen, der hergestellt wurde, indem eine bestimmte Menge der Standardlösungen auf Zellstoff in einen Standardplastikkarton aufgebracht wurde.

III.3. Versuchspersonen und Versuchsablauf

Insgesamt nahmen 33 freiwillige Probanden an den Untersuchungen teil, 21 weibliche und 12 männliche. Das Durchschnittsalter betrug 32,5 (20-50) Jahre. Eine Basisuntersuchung vor Studienbeginn zeigte, daß alle Probanden sich in euthyreoter Stoffwechsellage befanden. Ebenso lagen keine störenden Fehlfunktionen des Verdauungstraktes oder der Leber vor.

Geschlecht, Alter, Gewicht und Schilddrüsenstatus sind in den jeweiligen Tabellen aufgeführt.

Die Hälfte der Probanden war nüchtern und bekam erst zwei Stunden nach Untersuchungsbeginn eine Mahlzeit; die andere Hälfte erhielt gleichzeitig mit den Tabletten eine leichte Mahlzeit in Form von zwei Brötchen mit Butter und einem Ei.

Blutentnahmen erfolgten zum Zeitpunkt 0 unmittelbar vor der i.v.-Injektion der mit ^{131}J markierten Thyroxin-Präparation und zwei, vier, acht und 24, bei einigen Probanden auch 48 Stunden nach Applikation beider Hormonpräparationen.

Alle Serumproben wurden am zweiten Tag in einem Durchlauf gemessen. Bei den Versuchspersonen der Gruppe C wurden auch renale und fäkale Ausscheidung bestimmt. Urinbestimmungen erfolgten auch bei 4 Probanden der Gruppen A und B.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem gepaarten Student t-Test vorgenommen.

IV. ERGEBNISSE

Das Resorptionsverhalten der Präparation A (100 µg T_4, Laktose-Füllstoff) ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Die prozentuale Resorption nach 24 h liegt in der Nüchterngruppe auch in den Einzelwerten deutlich höher als in der Nicht-Nüchtern-Gruppe. Die mittlere Resorption unterscheidet sich signifikant ($p < 0.005$) zugunsten der Nüchterngruppe.

Die Ergebnisse der Präparation B (100 µg T_4, Maisstärke-Füllstoff) sind in Tabelle 2 dargestellt. In der Nüchterngruppe liegt die Resorption etwa gleich hoch wie in der Nüchterngruppe der Präparation A. Auch bei der Maisstärke-Versuchspräparation war die Resorption der nicht nüchternen Testpersonen niedriger als bei der nüchternen Vergleichsgruppe, allerdings nicht signifikant.

Bei Betrachtung der prozentualen Resorption aller Versuchspersonen unterschied sich die Präparation A nicht von der Präparation B: 70,6% ± 12,9 S.D. gegen 73,4% ± 10,8 S.D. Dagegen lag die L-T_4-Resorption bei allen nüchternen Testpersonen (beide Präparationen) hochsignifikant ($p < 0.001$) höher als die L-T_4-Resorption bei simultaner Nahrungsaufnahme: 79,3% ± 7,2 S.D. gegen 63,9% ± 10,5 S.D. (s.a. Abbildung 4 p. 25).

In Tabelle 3 sind die Daten für die Präparation C (3 x 1 mg T_4 mit Laktose-Füllstoff) wiedergegeben. Im Vergleich zur 100 µg-Dosis der Präparationen A und B lag die Resorption bei dieser hohen Dosis durchgehend wesentlich niedriger ($p < 0.001$), wobei ebenfalls die prozentuale Resorption in der nicht nüchternen Gruppe: 43,9% ± 5,4 S.D. signifikant niedriger als in der Nüchterngruppe: 52,6% ± 4,3 S.D. blieb ($p < 0.025$).

In Tabelle 4 ist aus den Versuchen mit der Präparation C der errechnete Resorptionsanteil dem im Stuhl gefundenen nicht resorbierten Anteil gegenübergestellt. Auch nach Addition der im Harn gefundenen Aktivität erreicht die Summe nicht die theoretischen 100%. Die fäkale Ausscheidungsrate variiert sehr stark; eine reziproke Korrelation zwischen Resorption und fäkaler Ausscheidung ließ sich nicht in jedem Fall herstellen.

Bei 4 Probanden, die eine 100 µg-L-T_4-Tablette eingenommen hatten, wurde die Ausscheidung im Harn bestimmt. Auffallend war, daß alle Werte deutlich, d.h. doppelt bis dreimal höher lagen als bei den Probanden, die die hohe 3 mg-Dosis eingenommen hatten. Ein extrem hoher Wert ist schwierig zu interpretieren; möglicherweise spielen renale Verluste eine Rolle, weil auffällt, daß gerade diese betreffende Probandin in ihrer Gruppe die deutlich niedrigste errechnete Resorptionsquote aufweist.

Tabelle 1. 24-h-Resorption von 100 µg L-Thyroxin (Präparation A, Laktose)

Probanden	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	T_4(D) (µg/liter)	FT_4Index	Resorption %
nüchtern						
K.W.	M	37	72	74	72	77.9
A.S.	M	57	78	85	84	76.9
K.S.	M	50	73	101	93	93.7
C.W.	F	39	52	93	91	74.5
P.S.	M	21	73	93	93	76.2
I.B.	F	36	62	101	99	80.9
H.T.	F	38	65	85	83	79.9
Mittelwert		39.7	67.9	90.3	87.9	79.9*
S.D.		±11.4	±8.8	±9.7	±8.9	±6.4
nicht nüchtern						
G.W.	F	24	60	129	111	68.2
G.M.	F	47	62	70	64	44.2
C.H.	F	25	55	101	86	66.5
K.W.	M	37	72	74	72	54.1
R.B.	F	24	50	124	99	61.0
B.F.	F	43	62	90	89	63.6
Mittelwert		33.3	60.2	98.0	86.8	59.6*
S.D.		±10.4	±7.4	±24.8	±17.2	±9.0
Gesamtmittelwert		36.8	64.3	93.8	79.7	70.6
S.D.		±11.0	±8.8	±17.9	±23.2	±12.9

*$p < 0.001$.

Tabelle 2. 24-h-Resorption von 100 µg L-Thyroxin (Präparation B, Maisstärke)

Probanden	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	T_4(D) (µg/liter)	FT_4Index	Resorption %
nüchtern						
G.B.	M	47	70	114	98	78.9
D.S.	M	36	96	90	85	83.3
O.P.	M	53	84	74	70	81.7
B.H.	F	20	56	110	109	61.6
U.D.	F	21	48	101	89	81.3
H.B.	M	33	65	55	60	85.1
Mittelwert		35.0	69.8	90.7	85.2	78.6*
S.D.		±13.4	±17.8	±22.7	±17.9	±8.6
nicht nüchtern						
C.E.	F	34	74	85	82	77.5
G.K.	F	43	48	105	101	66.7
D.O.	F	26	65	129	114	73.1
J.K.	F	25	55	105	91	56.9
H.W.	F	32	70	93	87	80.4
C.U.	F	27	57	110	94	54.5
Mittelwert		31.2	61.5	104.5	94.8	68.2*
S.D.		±6.8	±9.8	±15.1	±11.4	±10.4
Gesamtmittelwert		33.1	65.7	97.6	90.0	73.4
S.D.		±10.3	±14.4	±19.8	±15.2	±10.8

*$p < 0.001$.

Tabelle 3. 24-h-Resorption von 3 mg L-Thyroxin (Präparation C, Laktose)

Probanden	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	T_4 (D) (µg/liter)	FT_4 Index	Resorption %
nüchtern						
M.B.	F	24	64	139	118	52.4
E.W.	F	24	60	78	78	50.0
H.K.	M	24	73	90	83	48.2
G.K.	F	25	44	90	96	51.9
R.K.	F	26	56	114	97	60.8
J.H.	M	22	60	105	109	52.3
Mittelwert		24.2	59.5	102.7	96.8	52.6*
S.D.		±1.3	±9.5	±21.8	±15.1	±4.3
nicht nüchtern						
G.K.	F	25	44	90	96	40.7
A.L.	F	28	67	118	95	39.1
E.S.	M	42	70	85	94	42.6
M.M.	M	22	74	70	77	42.1
H.K.	M	24	73	90	83	44.7
C.W.	F	39	52	93	91	54.2
Mittelwert		30.0	63.3	91.0	89.3	43.9*
S.D.		±8.4	±12.4	±15.6	±7.7	±5.4
Gesamtmittelwert		27.1	61.4	96.8	93.1	48.2
S.D.		±6.5	±10.7	±19.1	±12.1	±6.5

*$p < 0.01$.

Tabelle 4. Wiederfindungsrate 24 h nach Ingestion einer 3 mg-Dosis L-T_4

Probanden	Resorption 24 h (%)	Ausscheidung renal 24 h (%)	Ausscheidung fäkal* (%)	Wiederfindung gesamt** (%)
nüchtern				
M.B.	52.4	1.2	23.1	76.7
E.W.	50.0	0.9	27.4	78.3
H.K.	48.2	1.3	40.5	90.0
R.K.	60.8	2.0	28.4	91.2
J.H.	52.3	1.5	39.6	93.4
G.K.	51.9	2.0	45.0	98.9
nicht nüchtern				
A.L.	39.1	1.4	20.7	61.2
G.K.	40.7	0.9	54.7	96.3
E.S.	39.1	2.1	--+	(41.2)
M.M.	42.1	1.9	54.2	98.2
H.K.	44.7	2.0	47.0	93.7
C.W.	54.2	2.2	21.1	77.9

*) nicht resorbiertes L-T_4 (bestimmt in den ersten drei Stühlen aus 3-5 Tagen)
**) Resorption, renale und fäkale Ausscheidung
+) nicht bestimmt

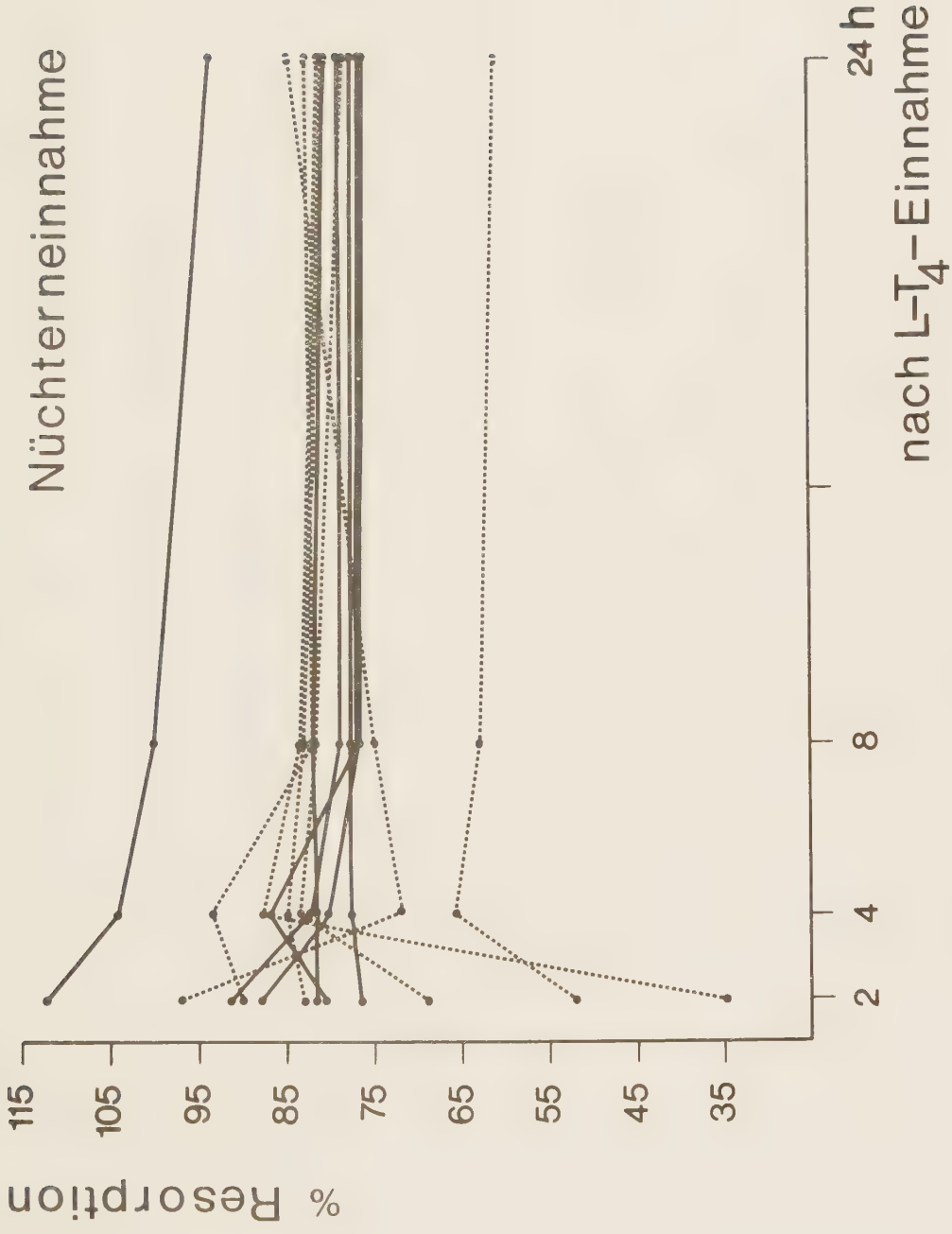


Abb. 2: Resorptionsverhalten einer loo µg-Dosis L-Thyroxin bei Nüchterneinnahme

——— Laktosepräparation

..... Maisstärkepräparation

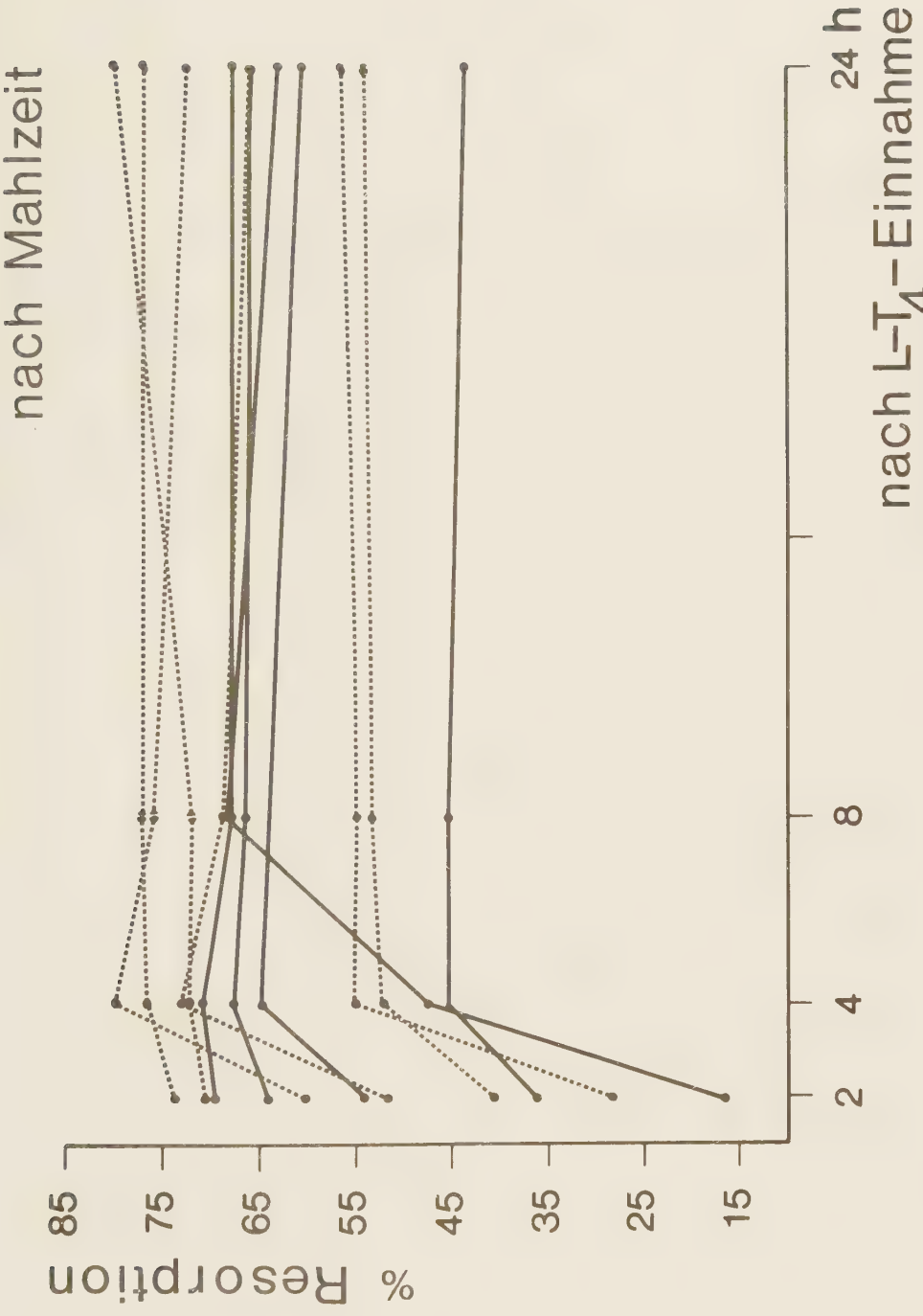


Abb. 3: Resorptionsverhalten einer loo µg-Dosis L-Thyroxin nach Nahrungsaufnahme

——— Laktosepräparation

..... Maisstärkepräparation

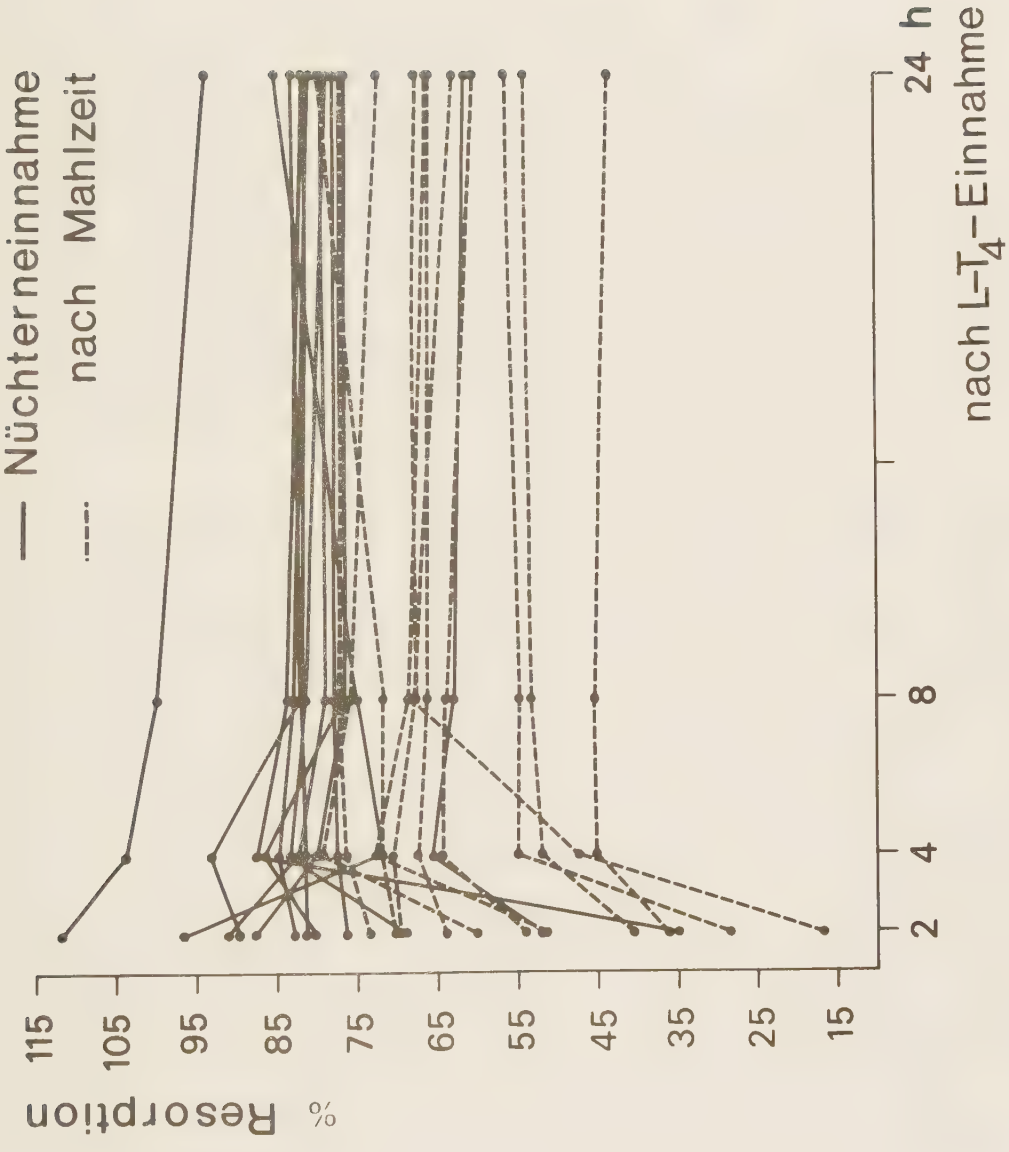


Abb. 4: Resorptionsverhalten einer 100 µg-Dosis L-Thyroxin

V. DISKUSSION

Die Erwartungen, die man aufgrund der Daten von HAYS (31) in bezug auf die L-Thyroxin-Resorptionswerte der Laktose-Präparationen hegen durfte, wurden bei weitem übertroffen. Für die 100 µg L-T_4-Na-Präparation wurde eine Resorption von durchschnittlich 70,6% ± 12,9 S.D. ermittelt; bei den nüchternen Testpersonen belief sie sich im Mittel sogar auf 79,9% ± 6,4 S.D.

HAYS hatte mit einer, in eine Gelatinekapsel eingebrachten Laktosepräparation bei nüchternen Probanden nach 24 Stunden eine Resorption von nur 41,7% ± 9,0 S.D. nachweisen können. Dieser hoch signifikante Unterschied ($p < 0.001$) zu den Daten dieser Studie, könnte darauf hindeuten, daß nicht die Laktose als Beistoff, sondern eventuell die Gelatineverpackung für eine verzögerte und verschlechterte Resorption des Thyroxins verantwortlich zu machen ist. Eine derartige Erfahrung machten WENZEL, et al., die mit L-Thyroxin in handelsüblicher Form innerhalb 1 1/2 bis 3 Stunden sehr hohe T_4-Serumspiegel erzeugten (67), während mit 1 mg T_4 in Gelatinekapseln eingewogen nur relativ niedrige und deutlich verzögerte T_4-Serumgipfel zu finden waren (69).

SURKS, et al. (63) errechneten bei 7 hypothyreoten Personen aus der Menge applizierten Hormons und den täglichen T_4-Verbrauchsraten nach der Formel:

$$\text{Resorption (\%)} = \frac{T_4\text{-Umsatz (µg/Tag)}}{T_4\text{-Einnahme (µg/Tag)}}$$

eine mittlere Resorption von 48,0% ± 6.8 S.D.
Diese Patienten hatten ebenfalls ein Handelspräparat auf Laktosebasis eingenommen. Gleichfalls eine Resorption von ca. 48% (31-63%) errechneten SEKADDE, et al. (59) für 7 Patienten unter 1,1 - 1,4 µg L-Thyroxine pro 1,73 m^2 Körperoberfläche. Als mögliche Erklärung der deutlich schlechteren T_4-Resorption ($p < 0.001$) im Vergleich zu dieser Studie ist nicht so sehr die völlig verschiedene Berechnungsart bei kleinen Patientengruppen anzuführen; eher kommen unterschiedliche Präparat-Zubereitung und wahrscheinlich die Tabletteneinnahme in nicht nüchternem Zustand in den Untersuchungen von SURKS und SEKADDE als Ursache in Frage.
Der Umstand, daß SURKS ein Kollektiv von Hypothyreoten untersuchte und sich auch unter den Versuchspersonen von SEKADDE 2 Hypothyreote befanden, dürfte dabei ohne Bedeutung gewesen sein; wie READ, et al. (55A) fanden, gibt es keinen wesentlichen Unterschied im Resorptionsverhalten von Hypothyreoten und Euthyreoten. ODDIE, et al. (54) schätzten an 7 Personen eine bessere L-Thyroxin-Resorption von durchschnittlich 63,4% ± 9,9 S.D. ab.

Sie verwendeten die gleiche Tabletten-Zubereitung wie SURKS,. verpackten sie aber nach Zerkleinerung und Vermischung mit L-T_4-^{131}J in einer Gelatinekapsel. Das Ausmaß der Resorption wurde errechnet durch Vergleich zwischen der fäkalen Exkretionsmenge des intravenös applizierten Hormons und dem oral verabreichten.
Unter Anwendung der gleichen Berechnungsart kam auch v.MIDDLESWORTH (46) zu ähnlichen Ergebnissen wie SURKS und ODDIE; allerdings wurden keine Angaben über die Verabreichungsweise gemacht.
Die Unsicherheit, die der von den vorgenannten Autoren gewählten Berechnungsmethode innewohnt, beruht zum einen darauf, daß die Bestimmung des Schilddrüsenhormons im Stuhlgang physikalisch recht unsicher ist, zum anderen geht möglicherweise eine thyreoidale Restproduktion verfälschend in die Umsatzberechnung mit ein.
Bei gleicher Versuchsanordnung hat ODDIE in einer früheren Untersuchung (53) mit mit radioaktivem Jod markiertem L-Thyroxin aus wässriger Lösung eine Resorption von 73% erzielt.
ZECHMANN, et al. (71) kamen nach Abschluß der hier vorgelegten Untersuchungen trotz einer kritikanfälligen Markierungsmethode für die Tabletten, was sich auch in der hohen Jodidrate von 25-30% dokumentiert, zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie hier vorgelegt werden. Sie konnten weiterhin zeigen, daß die fäkale Ausscheidungsrate bis zu Dosen von 1 mg mit ca. 29% konstant bleibt, was gut über-

einstimmt mit früheren Untersuchungsergebnissen (36). Für die hohe 2,5 mg-Dosis fanden ZECHMANN, et al. eine Ausscheidung von 38,7% in den Faeces, was auf eine ca. 10% höhere biliäre Exkretionsrate hinweist als nach Einnahme von 100 µg L-T_4. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit dem in dieser Studie ermittelten Wert von 36,5% für die 3 mg L-Thyroxin.

Die alternativ erprobte, maisstärkehaltige Zubereitung unterschied sich insofern von der laktosehaltigen, als sie von den nicht nüchternen Testpersonen etwas besser resorbiert wurde. Der Unterschied zwischen den beiden Galeniken war in diesem Punkt jedoch nicht signifikant.

Angesichts der relativ großen Probandenzahl und des hoch signifikanten Unterschieds (p 0.001) darf als gesichert angesehen werden, daß L-Thyroxin in nüchternem Zustand besser und vor allem zuverlässiger resorbiert wird als bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Dieser Befund wird außer durch die genannten Untersuchungen von CHUNG (13) auch durch die Ergebnisse von HAYS (31) gestützt, deren "strong albumin"-Präparation wahrscheinlich durch nicht abgebautes Protein die Bindung im Darmlumen förderte.

Aus Abbildung 4 ist ersichtlich, daß der 24-Stundenwert in einigen Fällen niedriger liegt als die 2-, 4-, oder 12-Stunden-Resorptionswerte. Dieses Phänomen trat bereits bei HAYS (31) auf, wurde von ihr jedoch nicht diskutiert. Als Erklärung bietet sich an, daß die oral und intravenös verabreichten L-T_4- Spürdosen eine jeweils unterschiedliche Verteilungskinetik aufweisen (16, 124). Das i.v. injizierte L-T_4-^{131}J füllt offensichtlich seinen Verteilungsraum früher aus und verläßt das intravasale Lumen dementsprechend früher als das später anflutende L-T_4-^{125}J, also ähnlich, wie SCHUSSLER dies beim Vergleich zwischen einer Einzelinjektion ^{131}J-T_4 und einer Dauerinfusion belegen konnte (58). Es erscheint deshalb der auf den L-T_4-^{131}J-Serum bezogene ^{125}J-Resorptionswert so lange höher, als nicht beide L-T_4-Pools ihren Endverteilungsraum erreicht haben. Nach IRVINE sind die relevanten, schnell austauschenden Kompartimente (Leber, Niere, Herz), die für Differenzen der beiden T_4-Pools in Frage kommen, in Versuchen an Schafen nach ca. 4 Stunden im Gleichgewicht (37). Der Bezugswert nach 24 Stunden - mit Sicherheit mehrere Stunden nach dem ^{125}J-Peak - müßte demnach eine zutreffende Aussage über die L-T_4-Resorption zulassen.

Die 3 mg-Dosis (Tabelle 3) wurde in signifikant geringerem Ausmaß als die kleinere 100 µg-Dosis (Tabelle 1) der gleichen Zubereitungsart resorbiert:

48,2% ± 6,5 S.D. gegen 70,6% ± 12,9 S.D. Auch bei dieser Präparation bestätigte sich die signifikant niedrigere Resorption bei simultaner Nahrungsaufnahme (43,9% ± 5,4 S.D. gegen 52,6% ± 4,3 S.D.) Der unerwartete Befund der niedrigeren Resorptionsrate der höheren 3 mg-L-T_4-Dosis läßt sich z.T. durch die angewandte Methodik erklären. Die Doppelisotopenmethode erlaubt keine Aussage über die L-T_4-Menge, die die Darmwand passiert und die die eigentliche Resorptionsquote darstellt; denn die errechnete Resorption stützt sich nur auf den zu einem bestimmten Zeitpunkt im Kreislauf erscheinenden L-T_4-^{125}J-Anteil. Unter Berücksichtigung dieses Umstandes erscheint es wahrscheinlich, daß die wirkliche Resorptionsmenge, also die Menge, die die Darmwand passiert, auch bei der hohen 3 mg-Dosis höher als der errechnete Wert ist, daß aber relativ mehr resorbiertes L-T_4 als bei der kleinen Dosis durch die Leber abgefangen wird.

Daß die Leber im Mittelpunkt der Verteilung des Thyroxins im Organismus steht, haben viele Autoren mit den verschiedenstensten Versuchsanordnungen zeigen können. Mindestens 30% der Gesamtmenge des Hormons sollen nach i.v.-Gabe in kürzester Zeit von der Leber abgefangen werden (3, 9, 16, 17, 19, 21, 22, 55). Nach oraler Zufuhr dürfte dies noch stärker der Fall sein, da dem Erscheinen des L-Thyroxins im großen Kreislauf eine Leberpassage vorgeschaltet ist. Es wurde sogar ein standardisiertes Ver-

fahren entwickelt, um die Akkumulation markierter Schilddrüsen-Hormone in der Leber mittels externer Messung der Gamma-Strahlung zu erfassen (47). Dieses Verfahren stand hier nicht zur Verfügung, jedoch konnte durch einfache externe Aktivitätsmessung über der Leber mit einem Trichterkollimeter bei 2 Probanden - 24 Stunden nach der Tabletteneinnahme - ein Wert von 6,8% für die 100 µg-Dosis und von 8,8% für die 3 mg-Dosis als leberfixierter Anteil hochgerechnet werden; diese Werte stellen aber offenbar keine Maximalwerte dar. DOEPP (16) ermittelte nach oraler Gabe von L-Thyroxin mit dem Ganzkörperzähler Lebermaxima zwischen 2 und 4 Stunden nach Ingestion. Es scheint erwiesen, daß mit zunehmendem Angebot an T_4 absolut und relativ der Anteil von leberfixiertem und durch die Leber ausgeschiedenem Hormon zunimmt. Dies beobachteten WENZEL und FRANKE (69) mittels radioimmunologischer T_4-Bestimmungen an perfundierten Rattenlebern. Bei gleicher Versuchsanordnung fand HILLIER (34), daß von der Leber fixiertes, radioaktiv markiertes L-T_4 durch eine hochdosierte Bolus-Injektion von nicht markiertem L-T_4 größtenteils in die Leber ausgetrieben wird.

Während in früheren Untersuchungen eine Rückresorption dieses, meist als Sulfat vorliegenden L-Thyroxins aus der Galle wahrscheinlich gemacht werden konnte (3, 50, 51), wobei allerdings das Ausmaß dieses Vorgangs umstritten blieb, ist aus neueren Arbeiten abzuleiten, daß beim Menschen eine solche Rückresorption nicht stattfindet (9, 16, 19, 21).

Inwiefern die Schilddrüsenfunktionslage Einfluß auf diese Vorgänge hat, ist unbekannt; es konnte jedoch gezeigt werden, daß bei hohen TBG-Spiegeln die Leberfixation des L-Thyroxins weniger ausgeprägt ist als bei niedrigen (16). Dieser Parameter wurde hier nicht bestimmt.

Auf die Leberfixation, insbesondere hoher L-T_4-Dosen ist wahrscheinlich auch zurückzuführen, daß die Summe des wieder aufgefundenen ^{125}J in keinem Falle die theoretischen 100% erreichte (Tabelle 4). Zwar können zum Teil methodische Unzulänglichkeiten eine Erklärung für diesen Befund sein, so ist z.B. die Nachahmung der Stuhlganggeometrie mittels eines Zellstoffballens sicherlich bei weitem nicht optimal, aber die entscheidende Rolle spielt wahrscheinlich die oben diskutierte Leberfixation. Diese Möglichkeit wurde auch von HAYS (31) erwogen, die ebenfalls in Plasma, Urin und Stuhl nicht die gesamte oral verabreichte Aktivität wiederfinden konnte.

Nach einmaliger Gabe von 3 mg Thyroxin sind T_4-Serumwerte von 220 bis 390 ng/ml gemessen worden (68). Von daher erschien es interessant zu untersuchen, ob bei einem derartigen plötzlichen Überangebot eine renale Ausschwemmung von L-Thyroxin erfolgen würde. Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, daß nur 0,9 bis 2,2% der applizierten ^{125}J-Dosis innerhalb 24 Stunden im Urin nachweisbar waren. Wegen

dieser geringen Menge wurde von der geplanten chromatographischen Auftrennung der Urinaktivität abgesehen, durch welche beurteilt werden sollte, ob tatsächlich ^{125}J-L-T_4 oder dessen Abbauprodukte ausgeschieden wurden. Dieses Ergebnis wird gestützt durch die von ZECHMANN, et al. erzielten Resultate, die bei L-Thyroxin-Dosen von 250, 500, 1000 und 2500 µg eine renale Ausscheidung zwischen 0,9 und 1,6% ermittelten (71). In dieser Größenordnung liegt auch die tägliche Exkretionsrate von endogen produziertem L-Thyroxin bei Gesunden (8, 18). Schon CLAYTON, et al. (14) stellten fest, daß T_4 praktisch nicht im Urin erscheint; sie erklärten diesen Umstand dadurch, daß die Basalmembran möglicherweise nicht für Thyroxin permeabel ist. Es erscheint jedoch wahrscheinlicher, daß auch nach Zuführung der unphysiologisch hohen 3 mg-L-T_4-Dosis das Thyroxin im Blut überwiegend an Trägerproteine gebunden bleibt und dadurch nicht renal ausgeschieden wird.

Auch nach Beobachtungen von BURKE (8) korreliert die im Urin erscheinende ungebundene Thyroxin-Fraktion immer mit der Menge ungebundenen Hormons im Serum, nach CHAN (11) soll es sich bei dem im Harn erscheinenden Thyroxin sogar nur um ungebundenes Hormon handeln, was ebenfalls für die Theorie der TBG-Bindung spricht.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Doppelisotopenmarkierungsmethode wurden die optimalen Bedingungen der Resorption von L-Thyroxin-Präparaten untersucht, die einem handelsüblichen Präparat der sich zunehmend durchsetzenden Monotherapie mit L-Thyroxin entsprachen. Insbesondere wurde der Einfluß von Nahrungsaufnahme auf die L-T_4-Resorption untersucht. Entgegen den bisher bekannten, relativ niedrigen Resorptionswerten anderer Untersuchungen, konnte mit einer Laktose-Galenik für 100 µg L-Thyroxin eine überraschend gute Resorption von durchschnittlich 70,9% ± 12,9 S.D. erzielt werden. Für eine 100 µg-Dosis einer Maisstärke-Galenik wurde ein Mittelwert von 73,6% ± 10.9 S.D. erreicht. Bei Einnahme im nüchternen Zustand war die Resorption für beide galenische Zubereitungen von L-Thyroxin hoch signifikant besser ($p < 0.001$) als bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme: 79,3% ± 7,2 S.D. gegenüber 63,9% ± 10,5 S.D. Die errechnete Resorption für eine 3 mg-Dosis L-Thyroxin mit Laktose-Füllstoff, wie sie für die Testung der thyreoidalen Supprimierbarkeit gebraucht wird, lag signifikant ($p < 0.001$) niedriger als die Aufnahme der kleineren L-Thyroxin-Dosis, wobei ebenfalls die Resorption bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme mit 43,6% ± 5,4 S.D. signifikant ($p < 0.025$) niedriger lag als die im nüchternen Zustand mit 52,6% ± 4,3 S.D.

Die Ausscheidungsrate in den Faeces betrug im Mittel 36,5%, die renale Ausscheidungsrate lag zwischen 0,9 und 2,2% im 24 h-Sammelurin.
Die Möglichkeit eines "Trapping" des Thyroxins durch die Leber erscheint wahrscheinlich.
Für die häufig notwendige Verordnung von Thyroxin-Präparaten bei der suppressiven Struma-Therapie und bei der Substitutionsbehandlung ergeben sich aus den vorgelegten Untersuchungsergebnissen relevante Konsequenzen.

Literatur

1) ALBERT, A., et al. — Metabolic studies with ^{131}J labeled thyroid compounds, Comparison of the distribution and fate of radioaktive d-l-thyroxine after oral and intravenous administration in the human. J Clin Endocrinol Metab 9, 1406 ff. (1949)

2) ALBERT, A., et al. — The behavior of labeled thyroglobulin and labeled thyroxine in patients with myxedema. J Clin Endocrinol 9, 1392-1405 (1949)

3) ALBERT, A., KEATING, F.R. jr. — The role of the gastrointestinal tract, including the liver, in the metabolism of radiothyroxine. Endocrinology 51, 427 (1952)

4) BARNES, B.O., BUENO, J.G. — Absorption of D-L-Thyroxine from the intestine of dogs. Am J Physiol 105, 3 (1933)

5) BRAVERMAN, L.E., et al. — Conversion of thyroxine to triiodothyronine in athyreotic human subjects. J Clin Invest 49, 855 (1970)

6) BRAVERMAN, L.E., et al — Effects of replacement doses of sodium-l-thyroxine on the peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in man. J Clin Invest 52, 1010 ff. (1973)

7) BAUMAN, T.R., TURNER, C.W. — Comparison of biological activity of orally administered and injected l-thyroxine, l-triiodothyronine and thyroprotein in rats. Proc Soc Exp Biol med 123, 9 (1966)

8) BURKE, C.W., et al. — Urinary excretion of T_3 and T_4 in man. J Physiol 231, 62 (1973)

9) CAVALIERI, R.R., et al.
The kinetics of distribution between plasma and liver of 131 j-labeled l-thyroxine in man: observations of subjects with normal and decreases serum thyroxine-binding globulin
J Clin Invest 45, 939 ff. (1966)

10) CHALMERS, J.R., et al.
The synthesis of thyroxine and related substances. V. A synthesis of l-thyroxine from l-thyroxine
J Chem Soc, p. 3424 (1949)

11) CHAN, V., LANDON, J.
Urinary thyroxine excretion as index of thyroid function
Lancet I/1972, 4

12) CHOPRA, I.J.
An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-Triiodothyronine (reverse T_3) in man
J Clin Invest 58, 32 ff. (1976)

13) CHUNG, S.J., et al.
Absorption of thyroxine from the intestine of rats
Am J Physiol 212, 97 ff. (1967)

14) CLAYTON, J.C., et al.
Absorption and excretion of the mono-sodium salt of thyroxine labelled with radioactive iodine
Biochem J 46, 598 ff (1950)

15) COTTLE, W.H., et al.
Absorption of biliary thyroxine from loops of small intestine
Can J Physiol 13, 801 ff. (1965)

16) DOEPP, M., et al.
Studie über die Verteilung von L-Thyroxin nach oraler Applikation
NUC compact 8, 155 (1977)

17) DOWLING, J.T., et al.
Direct measurement of hepatic thyroxine flux in normal man
J Clin Endocrinol Metab 28, 1503 (1968)

18) FINUCANE, J.F.
Effects of chronic renal disease on thyroid hormone metabolism
Acta Endocrinol 84, 750 (1977)

19) FLOCK, E.V., et al.
Conjugates of triiodothyronine and its metabolites
Endocrinology 67, 419 (1960)

20) FRIEDEN, E., et al.
Comparative oral thyroxine-like activity of natural and synthetic thyroproteins and of d'l-thyroxine studied with the goiter prevention method
Endocrinology 45, 82 (1949)

21) GALTON, V.A., NISULA, B.C.
The enterohepatic circulation of thyroxine
J Endocrinol 54, 187 (1972)

22) GLÖBEL, B., et al.
Untersuchungen zum Verteilungsraum von T_3 und T_4 beim Menschen
In: "Quality factors in nuclear medicine", Munkner, T. (Ed.), Fadl-Verlag, Kopenhagen 1975

23) GRAVITZ, E.R., et al.
Klinische Prüfung des synthetischen Thyroxin "Henning"
Klin Wschr 7, 797 (1928)

24) GROSS, J., et al.
Distribution of a large dose of thyroxine labelled with radioiodine in the organs and tissues of the rat
J Biol Chem 171, 309 ff. (1947)

25) GROSS, J., LEBLOND, D.P.
Metabolism of the thyroid hormone in the rats as shown by physiologic doses of labeled thyroxine
J Biol Chem 184, 489-500 (1950)

26) GULL, W.
On the myxoedema
Transact Clin Soc (London), 24.10.1873

27) HALLS, S.W., et al.
Absorption of l-thyroxine in normal and hypothyroid rats
Am J Physiol 215, 1049 ff. (1968)

28) HARINGTON, C.R., BARGER, G.
Chemistry of thyroxine. IV. Constitution and synthesis of thyroxine
Biochem J 21, 169 (1927)

29) HARINGTON, C.R.
In: "The Thyroid Gland"
Oxford University Press 1933, p. 154

30) HART, F.D., MacLAGAN, N.F. Oral thyroxine treatment of myxoedema
Br med J 1/1950, 512

31) HAYS, M.T. Absorption of oral thyroxine in man
J Clin Endocrinol Metab 28, 749 ff. (1968)

32) HAYS, M.T. Absorption of triiodothyronine in man
J Clin Endocrinol Metab 30, 675 ff. (1970)

33) HERBINGER, W. Kardiologische Probleme bei Schilddrüsenerkrankungen
Wien, Med Wschr 124, 713 (1974)

34) HILLIER, A.P. The exchange of thyroxine between plasma and liver: the role of free thyroxine
Acta Endocrinol 78, 270 ff. (1975)

35) HÖFFKEN, B., HESCH, R.D. Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone
Dtsch Med Wschr 102, 1355 ff. (1977)

36) INGBAR, S.H., et al. Simultaneous estimation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormone synthesis
J Clin Invest 34, 808 (1955)

37) IRVINE, C.H.G. Concentration of thyroxine in cellular and extracellular tissues of the sheep and the rate of equilibration of labelled thyroxine
Endocrinology 94, 1060 ff. (1974)

38) JOHNSON, H.W., ALBERT, A. The excretion and distribution of I 131 following administration of physiologic amounts of labeled iodine, diiodotyrosine and throxine in the rat
Endocrinology 48, 669-681 (1951)

39) JOLIOT, F., et al. Sur la préparation d'une hormone contenant des atomes radioaktivs
C R Soc Biol 138, 325 (1944)

40) JOLIOT, F., et al. Sur l'obtention de la thyroxine marquée par le radioiode et son comportement dans organisme
Compl rend Acad d sc 218, 769- 771 (1944)

41) KENDALL, E.C.
A method for the decomposition of the thyroid, with a description of certain constituents
J Biol Chem 20, 501 (1915)

42) KNORR, D., et al.
Kropfbehandlung im Kindes- und Jugendalter
Münch Med Wschr 110, 1998 (1968)

43) KRÜSKEMPER, H.L., et al.
Einfluß von d-Thyroxin auf das $PB^{127}J$ im Serum
Acta Endocrinol 61, 359 ff. (1968)

44) LANGER, P., GREER, M.A.
In: Antithyroid substances and naturally occuring goitrogens, p. 34
Verlag S. Karger, Basel 1977

45) MAHLSTEDT, J., et al.
Thyroid suppression test with a single 3 mg dose of l-thyroxine
Acta Endocrinol (Suppl) 173, 19 ff. (1973)

46) van MIDDLESWORTH, L.
Thyroxine requirement and the excretion of thyroxine metabolites
Clin Endocrinol 1, 103 (1960)

47) van MIDDLESWORTH, L., et al.
Liver function related to thyroxine metabolism
J Nucl Med 4, 132 (1963)

48) MURRAY, G.R.
Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep
Br Med J 2/1891, 796

49) MYANT, N.B., et al
The metabolism of radiothyroxine in man
Clin Sci 9, 421 ff. (1950)

50) MYANT, N.B.
Biliary ecretion of thyroxine in humans
Clin Sci 15, 227 ff. (1956)

51) MYANT, N.B.
Enterohepatic circulation of thyroxine in humans
Clin Sci 15, 551 ff. (1956)

52) NEUBERT, D.
Bindung von Schilddrüsenhormon an Plasmaproteine
In: Endokrinologie II. Hg.: Gauer, Kramer, Jung, U&S, München 1977, S. 111 ff.

53) ODDIE, T.H., et al.
Whole-body counting of ^{131}J-labeled thyroxine
J Clin Endocrinol Metab 24, 628 ff. (1964)

54) ODDIE, T.H., et al.
Effect of exogenous thyroxine on thyroid accumulation and secretion in euthyroid subjects
J Clin Endocrinol Metab 25, 1196 ff. (1965)

55) POCHIN, E.E.
Liver concentration of thyroid metabolites
In: "Dynamic clinical studies with radioisotopes", Kinsley, R.M., Tauxe, W.N. (Eds.), Oak Ridge, AEC TID-7678, p. 413

55A) READ, D.G., et al.
Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man
J Clin Endocrinol Metab 30, 798 ff.(1970)

56) SALTER, W.T.
Complications of thyroid substitution therapy
N Eng J Med 225, 709 (1941)

57) SALTER, W.T., et al.
Oral sodium-l-thyroxine in the treatment of myxedema and cretinism
Am J Med Sci 224, 628 ff. (1952)

58) SCHUSSLER, G.C.
Tissue distribution of radioactivity following single injection and continuous infusion of 131 J-thyroxine and 125 J-triiodothyronine
In: "Further advances in thyroid research. Felliner, K., Höfer, R. (Eds.), Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, 1971

59) SEKADDE, C.B., et al.
Administration of thyroxin once a week
J Clin Edocrinol Metab 39, 759 ff. (1974)

60) SILVA, J.E., LARSEN, P.R.
Pituitary nuclear triiodothyronine during acute T 3 and thyroxine-induced TSH suppression in hypothyroid rats: an explanation for the apparent in trinsic activity of T 4.
Abstr. 53rd Meeting ATA 1977, Cleveland, Ohio

61) STURNICK, M.I., et al.
A comparision of the effect of desiccated thyroid and sodium levothyroxine on the serum proteinbound iodine
N Eng J Med 264, 608 ff. (1961)

62) SURKS, M.J., et al.
A new radioimmunoassay for plasma l-triiodothyronine: Measurements in thyroid desease and in patients maintained on hormonal replacement
J Clin Invest 51, 3104 ff. (1972)

63) SURKS, M.J., et al.
Determination of iodothyronine absorption and conversion of l-thyronine to l-triiodothyronine using turnover rate techniques
J Clin Invest 52, 805 ff. (1973)

64) THOM, H.
Osteoporose bei Hyper- und Hypothyreosen
Orthop Praxis 12, 359 (1976)

65) THOMPSON, W.O., et al.
Monosodium thyroxine, desiccated thyroid and an impure sodium salt of thyroxine: Comparison of their effects when administered orally with the effect of thyroxine injected intravenously in an alkaline solution
Arch Int Med 52, 576 (1933)

66) WALLACK, M.S., et al.
A thyroid suppression test using a single dose of l-thyroxine
N Eng J Med 283, 402 (1970)

67) WENZEL, K.W., et al.
Neue Aspekte der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen: Serum-Trijodthyronin unter Substitutionstherapie
Dtsch Med Wschr 99, 708 ff. (1974)

68) WENZEL, K.W., et al.
Evidence of lower toxicity during thyroxine suppression after a single 3 mg l-thyroxine dose: Comparison to the classical l-triiodothyronine test for thyroid suppressibility
J Clin Edocrinol Metab 38, 902 ff.(1974)

69) WENZEL, K.W., et al.
Different effects of oral doses of triiodothyronine of thyroxine on the inhibition of thyrotropin releasing hormone mediated thyrotropin response
Acta Endocrinol 80, 42 ff. (1975)

70) WENZEL, K.W.
Heutiger Erkenntnisstand bei der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen
Berl. ÄB 15, 61 (1978)

71) ZECHMANN, W., et al.
Resorption und Pharmakokinetik großer Dosen von L-Thyroxin beim Menschen
Wien Klin Wschr 87, 751 ff. (1975)

Verzeichnis der benutzten Abkürzungen

D J T	Dijodtyrosin
F T_4	Freies Thyroxin
H V L	Hypophysen-Vorderlappen
M J T	Monojodtyrosin
m Ci	Milli-Curie
µ Ci	Mikro-Curie
ng	Nanogramm
P B J	Protein-gebundenes Jod
R I A	Radio-Immuno-Assay
S. D.	Standard-Abweichung
T_3	Trijodthyronin (Liothyronin)
T_4	Tetrajodthyronin (L-Thyroxin)
T B A	Thyroxin-bindendes Albumin
T B G	Thyroxin-bindendes Globulin
T B P A	Thyroxin-bindendes Präalbumin
T R H	Thyreotropin-Releasing Hormon
T S H	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Herrn Priv.-Doz. Dr.med. K.W. Wenzel danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seinen freundlichen Rat.

Herrn Dr. H. Meinhold bin ich zu Dank verpflichtet für die Möglichkeit, die Messungen mit den radioaktiven Substanzen in seinen Labors durchführen zu können.

Für weitere aktive Unterstützung geht mein Dank an

Herrn Dr. E. Scheiffele
Frau D. Anke
Herrn H. Konczak
Herrn Dr. G. Weickgenannt
Herrn Schürnbrandt
Herrn Sörje
sowie an alle freiwilligen Versuchspersonen

L e b e n s l a u f

Am 22. September 1950 wurde ich als zweites von drei Kindern der Eheleute Helmut Kirschsieper und Frida Kirschsieper, geb. Ohnmacht, in Mainz geboren.
Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschulen in Hechtsheim/Mainz und in Grefrath 2/Krefeld, anschließend bis 1969 das Staatliche Gymnasium Thomaeum in Kempen/Ndrrh., wo ich auch die Reifeprüfung ablegte.

Auf zwei Semester Chemiestudium in Mainz folgten zwei Semester Medizin in Leuven/Belgien, bis ich zum Wintersemester 1971/72 eine Zulassung zum Medizinstudium an der Freien Universität Berlin bekam.
Das medizinische Staatsexamen legte ich dort zum Frühjahrstermin 1976 ab.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Charlottenburg, auf der III. Inneren Abteilung des Krankenhauses Am Urban sowie in der Praxis Dr. Wenzel in Berlin ab.

Nach Erlangung der Approbation als Arzt am 1. November 1977 trat ich in die Medizinisch-Wissenschaftliche Abteilung eines Pharmaunternehmens in Berlin ein.
Seit dem 1. Oktober 1978 arbeite ich als Assistent in der Praxis Dr. Wenzel, Berlin.
Im Laufe des I. Quartals 1979 beabsichtige ich, eine Praxis als Prakt. Arzt zu eröffnen.